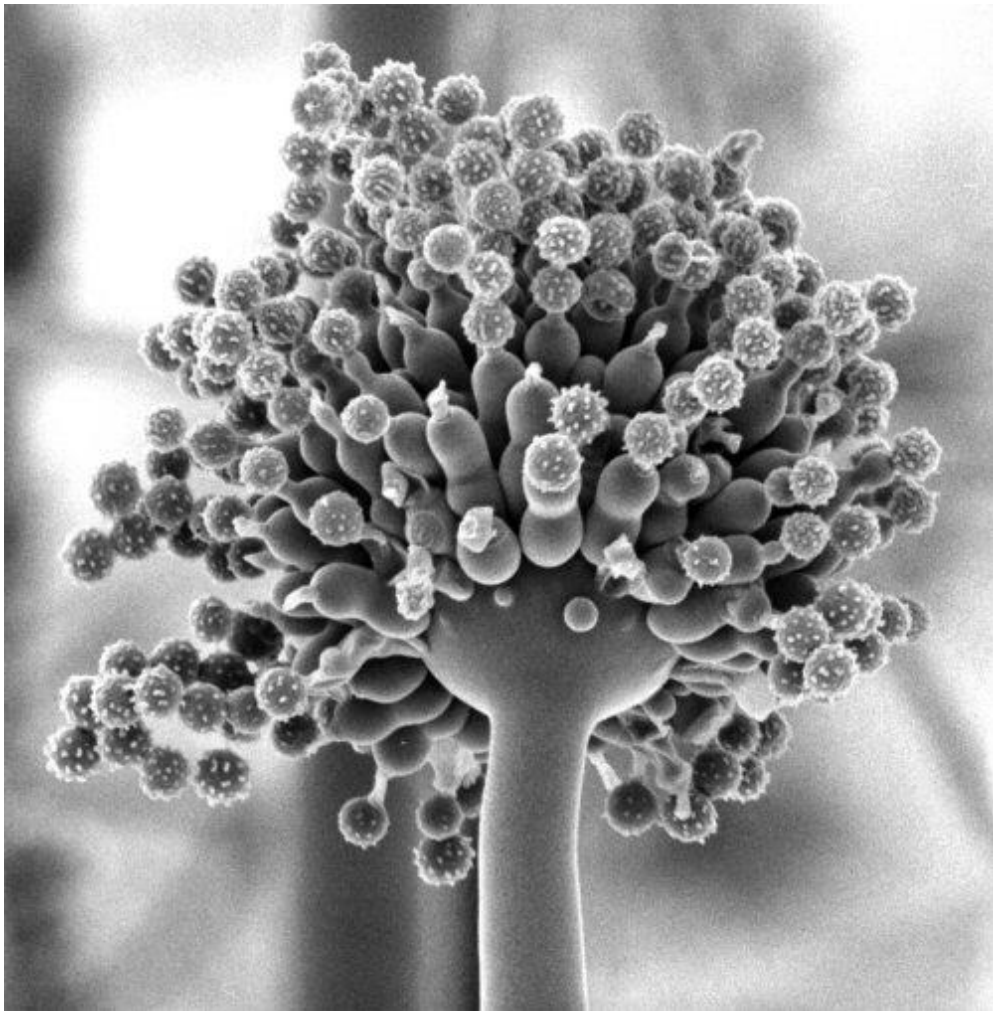


# **INVASIV ASPERGILLOSE**

**Anja M. Fjetland  
Det medisinske fakultet, UiO  
2010**



**Veiledere: Dag Jacobsen MD, PhD, FAACT og Oona Dunlop, UUS**

# Invasiv Aspergillose

## Abstract

Invasive aspergillosis (IA) is a increasing cause of morbidity and mortality among immunocompromised patients. Lately aspergillus infections are reported to occur also in patients without typical predisposing factors. This includes among others, patients with COPD, livercirrhosis, diabetes and those treated in Intensive Care Units. The impact of IA in these, apparently less immunocompromised patients is, however not well known. There has been a development towards better diagnostic tools, and new antifungals such as voriconazole and echinocandins for the treatment of IA. Despite these advances, invasive aspergillosis remains an underdiagnosed disease that often has an insidious onset but a fatal outcome. Mortality due to invasive aspergillosis though treated, still ranges from 30-80%, depending on the stage of the infection and the underlying disease of the patients. There is a lack of data on the applicability of these new diagnostic tools to the population of less immunocompromised patients and the optimal treatment for this group.

Because of the high mortality there is a growing interest for the use of antifungal combination therapy, salvage therapy, prophylaxis and agents affecting new targets. In this paper we present a fatal case with IA and discuss challenges related to early diagnosis and treatment

**Invasiv aspergillose er en alvorlig infeksjon med en mortalitet på rundt 50 %. Dersom CNS er affisert ligger dødeligheten på 90 %. Dødeligheten varierer med bakenforliggende disposisjon/sykdom, og er høyest hos stamcelletransplanterte pasienter. Infeksjonen forårsakes av muggsoppen Aspergillus, hyppigst forekommende er Aspergillus Fumigatus. Invasiv Aspergillose rammer primært ulike grupper immunsupprimerte pasienter. Forekomsten av invasive soppinfeksjoner er økende. Mens forekomsten av candidainfeksjoner ser ut til å være stabil/noe synkende, øker antallet invasive aspergillusinfeksjoner (1). Invasiv aspergillose ses også i pasientgrupper som vanligvis ikke regnes som immunsupprimerte, blant annet pasienter på intensivavdelinger. Disse pasientene er tidligere ikke blitt definert som en risikogruppe. Selv om aspergillusinfeksjoner kan behandles med antiinfektiva bestemmes prognosen som oftest av den bakenforliggende disponerende sykdommen. Her presenteres en intensivpasient hvor man noe uventet påviste aspergillus. Med utgangspunkt i denne sykehistorien diskuteres diagnostikk og behandling.**

## Innledning

Aspergillose er en opportunistisk infeksjon fremkalt av muggsoppen *Aspergillus*. Soppen vokser på tørt løv, i komposthauger, i høysåter og på råtnende planter, men kan også finnes i næringsmidler som te og nøtter. Fra Nord-Amerika er det rapportert tilfeller der drikkevann var kilden til aspergillose på sykehus (2). Dessuten har man sett utbrudd av aspergillose på intensivenheter i forbindelse med byggearbeid (3-4). De fleste av oss utsettes således daglig for aspergillusporer, men vanligvis vil immunforsvaret vårt håndtere dette uten problemer. Makrofager i alveolene og nøytrofile granulocytter er særlig viktige i førstelinjeforsvaret. Hvis *Aspergillus* sporene først får etablert seg i lungene har imidlertid soppen flere metabolitter som gjør at den lettere unnslipper vertens immunforsvar. Et eksempel er gliotoxin som påvirker fagocytosen, hemmer makrofager og gir suppresjon av funksjonell T-celle respons (5). På bakgrunn av dette er det derfor ingen overraskelse at *Aspergillus* primært rammer immunsupprimerte som for eksempel transplanterte, pasienter med hematologisk malignitet og andre maligne lidelser, stamcelletransfunderte og pasienter med medfødt/akvirert immunsvikt. I det siste er det dessuten fremkommet data som kan tyde på en genetisk sårbarhet for aspergillusinfeksjon. Det er identifisert flere aktuelle gen polymorfismer (6-9).

Mindre kjent er det at infeksjonen også forekommer hos pasienter som vanligvis regnes som immunkompetente eller kun lettere immunsupprimerte, som diabetikere (10), alkoholikere (11-13), KOLS- pasienter (14-15), steroidbehandlede pasienter, pasienter med leversvikt/cirrhose (16) og pasienter på intensivenheter (4,17-22). I denne siste pasientgruppen er det rapportert økende forekomst. Den eksakte insidensen er ukjent, men man opererer med tall fra 0,3-5,8% (21). Oftest stilles diagnosen sent i denne pasientgruppen, ofte ikke før obduksjon. Dette skyldes blant annet vanskeligheter med å skille kolonisering fra infeksjon, og det faktum at det kliniske bildet kan skille seg fra det man ser hos den klassiske aspergilluspasienten. Denne utfordringen ble også diskutert av EORTC/MSG under revisjonen av kriteriene for invasive fungal disease (36, se vedlegg). Gruppen måtte konstatere at de ikke var i stand til å identifisere vertsfaktorer/predisponerende faktorer hos denne gruppen pasienter:

*”Limitations of the revised definitions. The revised definitions apply to immunocompromised patients but not to critically ill patients in the intensive unit who, nonetheless, may develop possible or probable IFD. The group recognized this as an omission but was unable to find a sufficient basis for identifying the appropriate host factors...”*

I tillegg har det diagnostiske verktøyet vist seg å ha ulik spesifisitet og sensitivitet hos pasienter med ulik bakenforliggende sykdom. Sist men ikke minst råder det stor usikkerhet rundt tidspunktet man skal starte behandling, og ikke minst med hva. I det følgende diskuteres disse utfordringene rundt en intensivpasient i vår avdeling.

## **Metode**

En intensiv pasient med invasiv aspergillose presenteres som kasuistikk. Med denne som basis diskuteres utfordringene knyttet til tidlig diagnostikk og behandling av denne tilstanden

Relevante artikler ble funnet etter søk på PubMed, UpToDate, Cochrane og via helsebiblioteket. Behandlingsretningslinjer for norske forhold ble funnet via helsebiblioteket. Flest artikler ble funnet på PubMed og gjennom artiklenes referanselister. Søkord som "Aspergillus", "Aspergillosis", "invasive aspergillosis", "invasive pulmonal aspergillosis", "galactomannan", "1-3-beta-D-glucan", "echinocandin", "caspofungin", "VFEND", "voriconazole", "amphotericin", "salvage therapy", "Combination Therapy", "paradoxical effect" mm ble benyttet. Søket ble begrenset til invasiv aspergillose og innbefattet ikke kroniske tilstander som skyldes Aspergillus (aspergillom, allergier osv).

## **Akutt sepsis og immunsvikt av ukjent årsak.**

En tidligere frisk og aktiv 57 år gammel mann ble overført fra et lokalsykehus til UUS, i et septisk bilde preget av leukopeni og multiorgansvikt. Det aktuelle hadde startet ca 1 uke før innleggelsen. Pasienten hadde i forkant drevet med noe hagearbeid, men hadde ikke vært ute og reist eller på annen måte vært eksponert for noen potensiell smittekilde. Initialt var sykdomsbildet preget av kvalme, dårlig matlyst, diare, frysninger/frostanfall, myalgi og sterke halssmerter. Temperatur ble målt til 40,2. Etter hvert merket pårørende også nevrologiske symptomer og tegn med påfallende motorikk og mentale utfall. Ved legevakten ble det på dette tidspunktet påvist positiv strep-test, og startet med vanlig penicillin per os. Dette førte imidlertid ikke til noen bedring, tvert imot så man tydelig progresjon av hans nevrologiske symptomer, og pasienten ble derfor innlagt i lokalsykehus.

Ved innleggelsen, dag 0, ble det påvist CRP på 98 mg/L, kreatinin på 300 umol/L stigende til 600 umol/L, ALAT 1500 U/L, ASAT 2400 U/L, lave hvite på  $2,0 \cdot 10^9/L$  med nøytrofile på  $0,7 \cdot 10^9/L$  og Hb på 12,3 g/100m. Spinalpunksjon viste ingen celler, og CT caput og rtg thorax var upåfallende. Ultralyd abdomen viste et hyperekkogent parenchym i begge nyrer, generelt sidelikt ødem i nyre bilateralt, dessuten væske i buken rundt leveren. Man startet behandling med ceftriaxone, metronidazole, hydrocortison (50mg x 5) og clindamycin mot antatt sepsis med ukjent origo. Steroidbehandling ble gitt etter datidens gjeldende anbefalinger ved sepsis (23) I dag følges de internasjonale guidelines fra Surviving Sepsis Campaign 2008 (24).

Dag 2 ble pasienten overført til UUS. Ved innkomst her hadde pasienten dysdiadokokinesi, dårlig koordinering, langsam tale samt redusert hukommelse. EEG viste uttalt cerebral påvirkning, med et bilde som ved metabolske forstyrrelser, elektrolyttforstyrrelser og sepsis. Helheten samsvarte lite med det man vanligvis forventer å se ved en herpesencephalitt, men på grunnlag av en svak positiv PCR av spinalvæske startet man behandling med aciklovir (Zovirax) mot mulig herpesencefalitt. Pasienten hadde på dette stadium nyresvikt, forhøyede leververdier og benmargssvikt med lave hvite og trombocytopeni. Etter overføringen til UUS, fikk pasienten økende dyspnoe, og ble overført til medisinsk intensiv og overvåkning (MIO).

### Innkomstprøver UUS

Hb- 12,3 g/100 m	ASAT 4468 U/L
Hvite 1,1 $10^9$ /L	ALAT 1982 U/L
Nøytrofile 0,6 $10^9$ /L	Bilirubin 18 umol/L
Lymfocytter 0,5 $10^9$ /L	Kreatinin 712 umol/L

Det ble nå rekvirert immunologiske prøver, HIV test, hepatitt prøver, andre virologiske og bakterielle prøver samt nye blodkulturer. Det ble tatt prøver til urinstix og mikroskopering, cristabiopsi og det ble gjort både benmargs- og blodutstryk. Alle immunologiske prøver var negative, og man fikk heller ikke diagnosegivende utslag på noen av de andre prøvene. Man fant ingen positiv strep-test. Benmargsutstryket viste stor cellefattighet, men ingen maligne celler. Blodutstryk viste leuko- og trombocytopeni, men med normal modning av granulocytter og lymfocytter.

I det videre forløp så man en forverrelse av pasientens nyresvikt, mens transaminaser og en tidligere lett forhøyet CK(1346 U/L ved innkomst) var fallende, tydende på bedring. Leukocytter og trombocytter steg mot normale verdier. På dette stadiet i sykehistorien hadde pasienten utviklet et petecchialt utslett på underekstremiteter og i flankene, noe som man tolket som et resultat av en kompensert disseminert intravaskulær koagulopati (DIC). Til tross for bedring i laboratorieverdier ble pasientens cerebrale situasjon forverret med psykomotorisk uro og somnolens og økende respiratoriske problemer. Pasienten var obstruktiv med reduserte respirasjonslyder bilateralt. Dette progredierte i en slik grad at pasienten måtte behandles med respirator fra dag 5. På grunnlag av økende nyresvikt startet man dagen etter dialyse.

I forbindelse med forverrelsen av de respiratoriske symptomene, ble det foretatt en bronkoskopi, som viste kraftig injiserte, lettblødende og ødematøse slimhinner, dessuten kruster som ikke lot seg løsne. Disse så ut til å dekke sårflater og man tok derfor prøver til bakteriell dyrkning.

Til tross for bred antibakteriell dekning og høye doser steroider (SoluMedrol opp i 500mg x 2 fra dag 13) forverret pasientens situasjon seg ytterligere. Rtg thorax viste nå bilaterale fortetninger i lungeparenchymet og økende stuvningspreg. Dette ble også bekreftet klinisk. Ved gjentatt bronkoskopi så man igjen membranlignende forandringer, noe som førte til at man tok prøver med tanke på legionella, mb Behcet og aspergillose.

Samtidig ble det ved CT- caput påvist et hjerneinfarkt av noen dagers alder. De respiratoriske problemene progredierte ytterligere, og pasienten ble tracheostomert. Under denne prosedyren ble det tatt biopsi av trachea, uten at man klarte å påvise noen patologi her. Imidlertid fikk man nå svar fra mikrobiologen, der man hadde påvist gjentatte oppvekster av enterobacter, candida og aspergillus i trachealt skyllevann og BAL. Det ble startet behandling med AmBisome (liposomalt amphotericin) mot aspergillus, samt målrettet antibakteriell behandling (fra dag 13). Diagnosen ble stilt 11 dager etter innkomst ved UUS (13 dager etter innleggelse i lokalsykehus). Til tross for dette ble pasienten tiltagende dårlig, og ble etter hvert oppfattet som marginal.

Som et nytt moment i dette allerede kritiske bilde fikk pasienten stigende Tnt til over 5,0 og CKMB til over 100. EKG viste nytilkommet høyre grenblokk, og man tolket dette som et akutt hjerteinfarkt. Samme dag fikk pasienten asystoli, og behandlingen ble avsluttet. Det var nå gått 12 dager siden pasienten ble innlagt ved UUS. Behandling med AmBisome ble således kun gitt i et døgn. Påførende samtykket til obduksjon.

Ved obduksjonen ble det påvist invasiv pulmonal aspergillose med multiple foci. Man så nekrotiserende betennelse i hjertet, hjerne og nyrer, dessuten mikroskopisk affeksjon av thyroidea. Koronarkarene var åpne med kun lett aterosklerose, tydende på at funnene man tolket som et hjerteinfarkt skyldtes myokarditt. Funnene ble tolket som et ledd i en disseminert aspergillus infeksjon. Man påviste også et infarkt i milten, og i lever fant man multiple ferske nekroser, men uten funn av aspergillus. Dette kan sannsynligvis forklares ved Aspergillus' overflatekomponenters evne til å binde seg til karveggkomponenter, og gjennom dette forårsaker iskemi og infarkt i strukturer distalt for arterien.

## **Diskusjon**

### **Immunsuppresjon og eksposisjon**

Pasienten vår var i utgangspunktet immunkompetent, uten kjente risikofaktorer for aspergillose. Ved innleggelsen ved UUS, var han imidlertid immunsupprimert pga sin leukopeni, og må muligens ses på som en pasient i risikogruppen. Årsaken til leukopenien ble aldri fastslått. I tilgjengelig litteratur er det ikke beskrevet noen sammenheng mellom aspergillose og benmargssvikt, i den forstand at aspergillus skulle ha forårsaket denne. Det er mulig at hans leukopeni skyldes HSV, som han også testet positivt for ved flere anledninger. Han ble også behandlet med acyclovir med mistanke om herpesencephalitt. Det er kjent at herpes simplex kan gi leversvikt, leukopeni samt trombocytopeni, uten at man ser mukokutane lesjoner (25-26). Typisk for denne leversvikten er høy ASAT og ALAT, men normal eller kun lettere forhøyet bilirubin, noe som stemmer godt overens med vår pasient. I sjeldne tilfeller kan HSV gi sepsis, som ved sent igangsatt behandling har høy mortalitet. Imidlertid er det flere virus som kan forårsake benmargssvikt og gi leukopeni, mest kjent er cytomegalovirus, parvovirus, Epstein Barr, HIV, Humant Herpes virus 6 og 7 samt influensa. Pasienten ble testet for de fleste av disse virusene samt hepatitt A, B og C, uten at man fikk utslag på noe annet enn herpes simplex. Det mest sannsynlige er kanskje at pasienten initialt fikk en infeksjon som blant annet gjennom leukopeni har gjort ham mer sårbar for aspergillus, og at det septiske bildet han kom inn med skyldes disseminert aspergillose. Man kan også spekulere i om hagearbeidet er av betydning, ettersom han da sannsynligvis ble eksponert for større doser aspergillus. En annet mulighet er at pasienten kommer inn med en HSV sepsis, og får aspergillose under oppholdet ved UUS.

Under oppholdet ved UUS fikk pasienten etter hvert store doser steroider (opp mot gram), en kjent risiko for å utvikle aspergillose. Glukokortikoidene påvirker blant annet makrofager i alveolene. Disse skal fagocyttere conidia mens de nøytrofile granulocytene skal bekjempe hyfer. Ved in vitro studier er det dessuten sett at glukokortikoidene øker vekstraten til A.fumigatus og A.flavus. To andre viktige poeng er at bruk av steroider ofte forsinker diagnosen på grunn av få og diffuse symptomer og at hyperkortisolisme reduserer effekten av antimykotika. Dette skyldes effekten på de nøytrofile granulocytene som er "defekte" ved hyperkortisolisme. Anti-mykotika er langt mindre effektive ved nøytropeni, og er avhengige av en normalisering av hvite. Nøytropeni og høye kumulative steroiddoser er assosiert med dårligere prognose. Dosen og varighet av behandling som øker risikoen for aspergillose og

som gir økt mortalitet er ikke blitt fastslått(27). Også immunoparalyse /CARS (Compensatory anti- inflammatory response syndrome) som et resultat av sepsis kan ha bidratt. Dette er en tilstand preget av monocytt deaktivering, redusert HLA-DR antigen ekspresjon, tap av antigen presenterende kapasitet og redusert syntese av pro- inflammatoriske cytokiner (28) Respiratorbehandling er blitt diskutert som en mulig predisponerende faktor ettersom man herved påvirker anatomiske barrierer (19). Alt dette kan ha bidratt til forverring av pasientens tilstand, men det mest sannsynlige i ettertid er at han allerede ved innleggelse hadde aspergillose.

### **Diagnostisering av aspergillose**

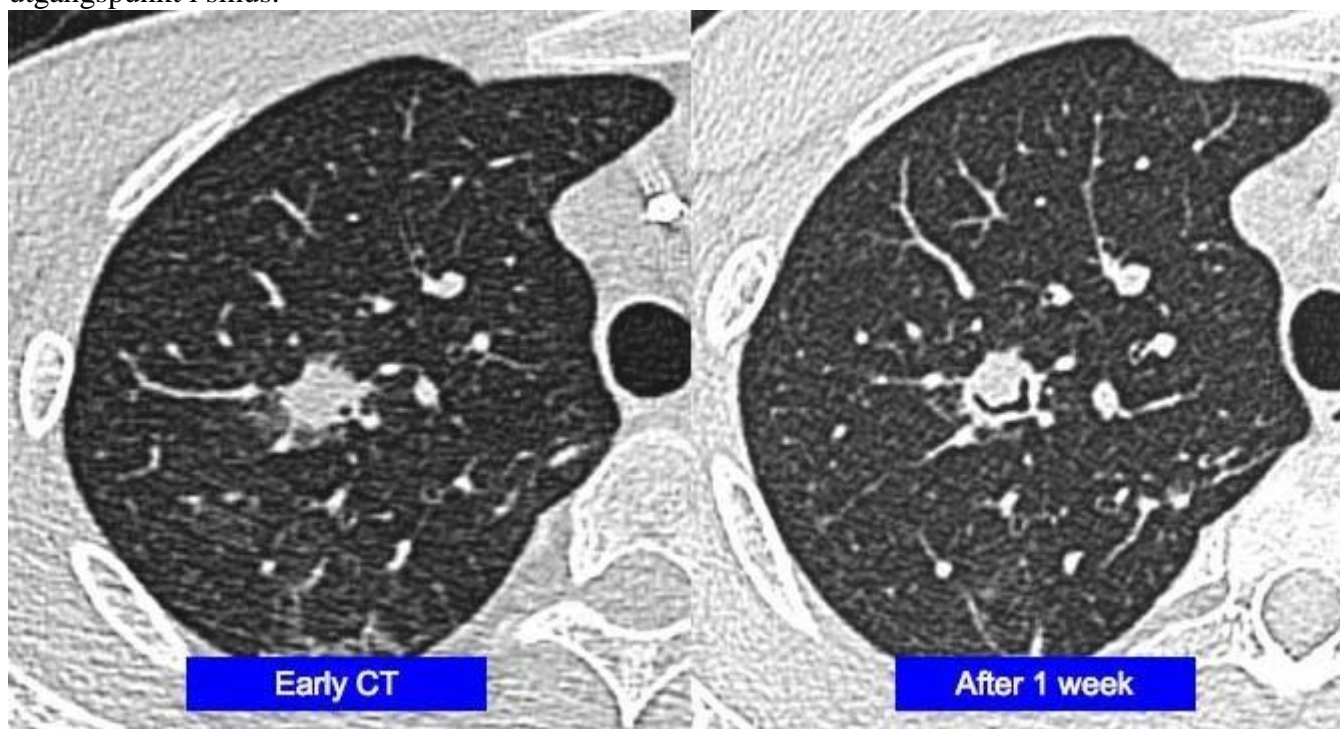
Hvordan kunne man ha stilt diagnosen tidligere hos denne pasienten? Hos aktuelle pasient var det oppvekst av aspergillus fra trachealt skyllevann. I litteraturen blir dette, hos i utgangspunktet immunkompetente, ofte tolket som forurensning eller kolonisering ettersom vi, som tidligere nevnt, daglig utsettes for disse sporene. Imidlertid er det nå gjennomført studier som konkluderer med at en Aspergillus- positiv prøve fra luftveiene hos en alvorlig syk pasient alltid bør lede til videre diagnostisk utredning med bruk av BAL, semikvantitative og cytologiske undersøkelser, CT og lunge biopsi, dersom dette er gjennomførbart (22). Andre mener at man hos intensivpasienter med KOLS, eller som behandles med kortikosteroider burde starte behandling med antimykotika ved funn av aspergillus og kliniske tegn på pneumoni (29). Dette selv i fravær av typiske hematologiske eller immunologiske risikofaktorer som definert i EORTC/MSG kriteriene.

I dag har man mulighet for PCR både av blod(serum, plasma og fullblod), BAL og vevsprøver. Denne metoden er imidlertid ikke tilgjengelig overalt. Dette kan skyldes at metoden mangler standardisering, og dermed har usikker spesifisitet og sensitivitet (30,32-33). I Norge gjøres PCR på biopsimateriale, primært fra lunge, og av BAL(31). Aspergillus-antigen test kan være nyttig ved invasiv aspergillose. En ELISA-metode for galaktomannan, et polysakkarid i celleveggen til de fleste aspergillus-, men også penicillium- arter, har i noen studier vist en sensitivitet på 90 % og en spesifisitet på 85 %, men resultatene varierer betydelig mellom ulike laboratorier. Dessuten tror man at bla vertens immunstatus og patologi kan influere galaktomannan frigjøringen, mengden sirkulerende galaktomannan og dermed testens diagnostiske verdi.(30,34-35) Til testens fordel gjelder at mengden galaktomannan produsert ser ut til å være proporsjonal med ”fungal load”. Videre ser det ut til at målingen kan ha en prognostisk signifikans, uendrede høye verdier tiltross for behandling er assosiert med dårlig utfall. Det diskuteres om testen kan brukes som et screeningverktøy i en risikopopulasjon (30). Testen er ikke tilgjengelig i Norge.(kilde: Sopplaboratoriet ved Rikshospitalet 23073115)

En annen celleveggs komponent tilgjengelig for måling er (1,3)-beta-D-glukan. Denne komponenten er imidlertid til stede i celleveggen til de fleste sopparter. Testen utføres på serum og gjøres i flere trinn. Klinisk sensitivitet er ukjent, dessuten er det dokumentert flere faktorer som kan gi falsk positive resultater. Forurensning kan også påvirke spesifisiteten (30). Metoden er meget kostbar, og er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge (31) Når det gjelder presipiterende antistoffer er dette en test som kan være av verdi for å diagnostisere allergi mot aspergillus. Testen har imidlertid ingen nytteverdi i diagnostisering av invasiv aspergillose(32). Testen er tilgjengelig i Norge.

Gullstandard i dag er biopsi av lungevevet med histopatologisk påvisning av aspergillus hyfer, en prosedyre som ofte er kontraindisert hos kritisk syke pasienter (19,30,36). Når det gjelder bildediagnostikk kan rtg.thorax initialt være negativt og dessuten vanskelig å tolke hos

respiratorpasienter. CT bør derfor gjøres ved klinisk mistanke. Eksempler på funn som kan ses på CT er blant annet halotegnet, en makronoduli omgitt av mattglass fortetning (19,37-38). Dette er imidlertid hyppigere forekommende hos den typiske risikopasienten med malignitet og leukopeni, og primært initialt i forløpet (38). Vår pasient fikk utført en CT thorax relativt sent i forløpet, dag 11, man fant da bilateral pleuravæske. Videre symmetriske dels konsoliderte og dels nodulære/smånodulære lungefortetninger bilateralt. I nedre lungelapp bilateralt så man mattglassforandringer. Radiologen tolket det som et uspesifikt funn mest forenelig med lunge- ødem pga nyresvikt samt noe infeksjon/inflammasjon. I tillegg til CT kan MR brukes ved mistanke om spredning til CNS eller ved mistanke om utgangspunkt i sinus.



Halo tegn- nodulær fortetning omgitt av mattglass forandring

Air crescent- senere funn ved pulmonal aspergilliose

### Funn ved bildediagnostikk (lunge) av pasienter med invasiv aspergilliose fra studie av 235 kasus (37)

Funn	Prosent av pasientene med aktuelt funn
Makronodulær forandring ( $\geq 1$ cm i diameter)	94,5 %
Halo tegn	60,9 %
Konsolidering	30,2 %
Makronodulær forandring, infarkt suspekt	26,8 %
Kaviteter	20,4 %
Luft bronkogram	15,7 %
Clustere av små nodulære forandringer	10,6 %
Pleura væske	10,6 %
Air crescent sign	10,2 %
Uspesifikke mattglass fortetninger	8,9 %
Konsolideringer, infarkt suspekter	7,7 %
Lesjoner i de små lufteveiene	6,8 %
Atelektase	3,0 %
Lesjoner i hilus/mediastinum	1,7 %
Perikardvæske	0,9 %



Et funn som kanskje burde ha forsterket mistanken om aspergillus hos vår pasient, er påvisning av pseudomembraner i trachea og bronchialtreet (39-41). Dessuten det faktum at pasienten blir tiltagende dårlig til tross for bred antibakteriell dekning, steroider og aciklovir. Et annet fenomen som hyppig ses hos denne gruppen pasienter, er en paradoksal forverring ved stigende hvite, sannsynligvis pga rekruttering til lungevevet med påfølgende forsterket inflammatorisk prosess. Dette fenomenet er muligens lignende det man noen ganger ser hos HIV- pasienter som responderer på HAART- behandling, IRIS, immune reconstitution syndrome (42).

### **Behandlingsmuligheter**

Det ser ut til at en viktig faktor for vellykkede behandlingsresultater er reversering av nøytropeni/normalisering av benmargsfunksjon. Dersom mulig bør man derfor prøve å redusere grad av immunsuppresjon som et tillegg til antimykotika. Dette kan for eksempel inkludere et kortikosteroidsparende regime hos transplanterte. Det er foreløpig ingen evidence for at behandling med hematopoietiske vekst- faktorer påvirker mortalitet. Man har heller ikke holdepunkter for å bruke donor granulocyter(81).

Pasienten vår ble behandlet med Amphotericin, et medikament som virker ved å binde seg til ergosterol, noe som fører til kanaler i cellemembranen, økt permeabilitet med påfølgende celledød. Amphotericin ble lenge betraktet som førstelinje behandling av aspergillus, dessverre med nedslående resultater. Et betydelig problem med preparatet er toksisiteten, som i særlig grad rammer nyrene, og dessuten infusjonsrelaterte frostanfall/feber reaksjoner og elektrolyttforstyrrelser. Nyretoksisiteten er et problem hos kritisk syke pasienter, som allerede i utgangspunktet kan ha – eller er disponert for akutt nyresvikt. Den liposomale formen av amphotericin, som pasienten i vårt tilfelle fikk, er mindre toksisk. Den får høyere konsentrasjon i de retikuloendoteliale organer, men er kostbar. Et annet problem i forbindelse med disseminert aspergillose er den dårlige penetrasjonen av Amphotericin til CNS.

I de senere årene er det knyttet store forventninger til azolene, og spesielt voriconazole i behandlingen av aspergillus (43-45,47). Medikamentet hemmer et steg i ergosterolsyntesen, noe som fører til opphopning av prekursorer med blant annet abnormaliteter i membran permeabiliteten som følge. I en studie publisert i NEJM fant man at voriconazole(VFEND) gav bedre overlevelse, og færre alvorlige bivirkninger enn konvensjonell Amphotericin (44). Gyldigheten av dette funnet er i ettertid omdiskutert i en Cochrane Review (46). Dette med utgangspunkt i at man mener at forholdene for Amphotericin behandlingen ikke var optimalisert i studiene. Voriconazole har i dag avløst Amphotericin som førstehånds medikament(48). Dette gjelder også Norge(31). Medikamentet har god penetrasjon til CNS (45). De største problemene knyttet til voriconazole er levertoksisitet, forbigående synsforstyrrelse og ikke minst omfattende medikament interaksjoner (47).

Legemiddelinteraksjonene skyldes primært konkurrerende hemming av oksidativ metabolisme i lever via reversibel binding av CYP450 enzymer. I forhold til CYP450 systemet er det oppdaget en klinisk relevant polymorfisme i et av de sentrale enzymene (CYP2C19). Det ses både ”poor metabolizers”, ”extensive metabolizers” og heterozygote som har redusert men målbar aktivitet. Blant asiater er 15-20% poor metabolizers (47,49). Voriconazole viser en variabilitet på nesten 100- ganger ved administrering av samme dose. Dette avhenger delvis av kjønn, alder og CYP2C19 genotype. Vekt er ikke en viktig faktor ved behandling av voksne. Lave medikamentnivå er assosiert med suboptimale utfall, mens det ved høye doser ses en økende grad av toksisitet/bivirkninger, blant annet hallusinasjoner

og forvirring. Medikamentet er teratogent hos dyr, og bør derfor ikke brukes under svangerskap(47). Når det gjelder det økonomiske aspektet ved bruk av voriconazole vs amphotericin, foreligger det to økonomiske evalueringer. Konklusjonen av disse viste at voriconazole er kostnadseffektivt sammenlignet med amphotericin B. Sykehuskostnadene er sammenlignbare, men voriconazole gav bedre overlevelse. Et moment som må nevnes i denne sammenheng er at begge studiene ble støttet av Pfizer, produsenten av voriconazole (50-51). En gruppe medikamenter som i liten grad er forbundet med bivirkninger, er echinocandinene, hvorav caspofungin (Cancidas) er den mest kjente. Disse tolereres godt av pasientene, men det er omdiskutert i hvilken grad medikamentet er fungicid eller fungistatisk, noe som muligens kan avhenge av pasientens immunstatus (52-54). In vitro gir ikke caspofungin noen klassisk MIC, men dette oppnås i et samarbeid med vertens immunforsvar. Dette forklarer hvorfor medikamentet kan ha bedre in vivo enn in vitro effekt. I en studie publisert i 2001 ble det vist at monocytt deriverte makrofager og monocytter kan samarbeide med caspofungin for å hemme hyfenes vekst. Det finnes flere mulige mekanismer som kan forklare dette. Medikamentet kan skade hyfene slik at disse blir mer sårbare, men forklaringen kan også være at cellene skader hyfene slik at caspofungin øker sin effektivitet (55). I en studie publisert i 2008 ble det vist at caspofungin har en immunstimulerende effekt også på polymorfnukleære celler (56). Caspofungin hemmer syntesen av B-1,3-D glukane, noe som fører til mangel på celleveggsglukane og osmotisk instabilitet, lysis og celledød. I en studie fra EORTC, så man gode resultater av caspofungin som første-linje monoterapi mot aspergillose hos allogent stamcelletransplanterte pasienter (57). Grunnet dårlig penetrasjon til CNS er caspofungin ikke indisert dersom CNS er affisert. Et interessant tema når det gjelder caspofungin er dosering. Det er i både in vitro og i in vivo modeller påvist at økte medikamentkonsentrasjoner av echinocandiner, over organismens MIC kan resultere i en paradoksal økning i soppens vekst. En effekt kjent som paradoksal effekt eller Eagle effect. Eagle effect ble i en studie sett hos 56 % av *A.fumigatus* isolatene. I en murin modell med IPA pga *A.fumigatus* hadde musene med den høyeste medikament doseringen den høyeste "fungal load". Man har også lurt på om denne paradoksale effekten kan gi opphav til resistensutvikling.(58-60). En begrensning er at medikamentet ikke skal brukes under svangerskap eller av ammende kvinner.

På grunn av den forholdsvis lave suksessraten med monoterapi er man i dag opptatt av å undersøke mulighetene for kombinasjonsbehandling (61-72). Erfaringer med kombinasjonsbehandling av andre infeksjoner som HIV, tuberkulose og cryptococc meningitt, gjør det plausibelt at man også i behandling av IA vil kunne se bedre resultater med kombinasjonsbehandling. Fordelen med kombinasjonsbehandling kan inkludere et utvidet spekter, raskere antimykotisk effekt, synergi, lavere dosering og dermed færre bivirkninger, og en redusert forekomst av resistens. Man har sett på kombinasjonen amphotericin og caspofungin (65-66), og man har case- reports og studier der man har prøvd kombinasjonen voriconazole og caspofungin (13,67-68,71), med godt resultat. Imidlertid ser kombinasjonen azole og echinocandin ut til å være doseavhengig. Ved lavere doser echinocandin ses synergi, mens det ved høye doser echinocandin ses tap av synergi. Mulig mekanisme for dette er at økt celleveggsskade gir ødeleggelse av tertiærstrukturen til den transmembrane proteinene som fasiliterer opptak av voriconazole. Alternativt forårsaker den høyere dosen echinocandin indirekte skade på strukturer i cytoplasma, inkludert mitokondrier, og har gjennom dette en antagonistisk effekt til voriconazole på ergosterolsyntesen.(72) Det er gjort flere in-vitro og dyre- forsøk, men større studier, som randomiserte kontrollerte studier mangler fremdeles. Det er igangsatt en fase III-studie som skal se på effekten av anidulafungin i kombinasjon med voriconazole for behandling av invasiv aspergillose. Resultatene ventes først etter 2010.(48,86) Kombinasjonen Amphotericin og azoler ser ut til å ha antagonistisk virkning

(68). En mulig mekanisme for dette fenomenet er at azolers virkning på ergosterolsyntesen reduserer det biokjemiske hovedangrepspunktet for amphotericin B.(72) Et viktig spørsmål er dessuten om man skal bruke kombinasjonsbehandling som primær behandling eller såkalt salvage- therapy (66,75-77).

Alt tyder på at det er mye å vinne på å starte behandlingen tidlig, og da med de rette medikamentene(73-74). Salvage- behandling har skuffende innvirkning på sluttresultatet, de beste kandidatene for dette er pasienter som har bivirkninger av primær behandling. Pasienter som ikke responderer på primær behandling responderer i liten grad på salvage- therapy. Sist men ikke minst har man nå åpnet for profylaktisk behandling, blant annet med Posaconazole(et azole, tilgjengelig i Norge) i utsatte grupper (78-80)

Varighet av behandling er avhengig av lokalisasjon, pasientens underliggende sykdom og behandlings respons. Antimykotisk behandling blir generelt gitt frem til to uker etter symptomfrihet. Røntgen thorax, dersom denne har vært patologisk, bør ha stabilisert seg, og alle tegn på aktiv infeksjon bør ha forsvunnet. For de fleste immunosupprimerte betyr dette ofte at behandling må gis i flere måneder.(81)

Kirurgi kan være aktuelt for å fjerne nekrotisk vev og for å fjerne infisert vev hos pasienter med invasiv aspergillose. Imidlertid er det ikke uvanlig at neutropene pasienter også er gravt trombocytopen, noe som kan komplisere eller direkte utelukke kirurgi som en terapeutisk mulighet. Kirurgi er essensiell i behandling av aspergillus sinusitt, og kan være nyttig ved fokale nekrotiske kutane lesjoner. Kirurgi er dessuten indisert ved perikarditt, empyem, spredning fra pulmonal lesjon til brystvegg, pulmonale lesjoner i umiddelbar nærhet til store kar eller perikard, persisterende hemoptyse, endokarditt, cerebrale lesjoner med mer.(81)

Veien videre inkluderer nye angrepspunkter og innbefatter blant annet medikamenter som calcineurin hemmere og Hsp90 hemmere. Calcineurin er mål for medikamenter som cyclosporin a og tacrolimus. Calcineurin hemmere har i forsøk vist seg å påvirke hyfenes vekst og virulens. Hos *A.fumigatus* ser calcineurin ut til å kontrollere cellevegghomeostase, hyfenes vekst og virulens. Et problem er at medikamentet også påvirker T-cellenes funksjon (IL- 2 transkripsjon og T-celle aktivering), og man jobber derfor med å finne sopp- spesifikke angrepspunkt. Man har sett positive resultater ved å kombinere calcineurin- hemmere med caspofungin.

Hsp90 er et molekylært chaperon som regulerer folding og transport av proteiner. Det interagerer med calcineurin, det er ikke kjent eksakt hvordan. Calcineurin og Hsp90- hemmere har begge vist seg å øke *A.terreus* sensitivitet for echinocandin(caspofungin)(82-83) Dessuten spekuleres det i om Hsp90 hemmere kan ha påvirkning på den paradokse effekt. (84).

Det er også blitt arbeidet en del med å utvikle en vaksine mot aspergillose. Det er knyttet store forventninger blant annet til "heat- killed" *saccharomyces* (HKY). Gitt subkutant har HKY vist seg å være en effektiv vaksine mot *Aspergillus*, *Coccidioides* og *Candida*. Det har også vist seg at celleveggs glukaner, som glukane eller mannan alene kan gi signifikant beskyttelse. Beskyttelsen blir ytterligere forsterket dersom de konjugeres til et protein. Anti- mannan antistoff virker beskyttende mot aspergillose(85)

**Dosering av antimykotika ved behandling av invasive soppinfeksjoner hos voksne pasienter (31)**  
**(Statens lege middelverk)**

Medikament	Innledende dosering	Daglig vedlikeholdsdose	Forsiktighetsregler
<b>Vorikonazole</b> I.v legemiddelform Tabletter/oral susp. Kroppsvekt > 40kg Kroppsvekt < 40kg	6mg/kg x2 dag1  400mg x 2 dag 1 200mg x2 dag 1	4mg/kg x 2  200mg x 2 100mg x2	Legemiddelinteraksjoner Bør ikke bruke i.v form dersom nedsatt nyrefunksjon. Eventuell dosejustering ved nedsatt leverfunksjon. Ved utilstrekkelig behandlingseffekt kan vedlikeholdsdosen økes.
<b>Caspofungin</b> I.v legemiddelform	70mg x 1 dag 1	50mg x1	Økt daglig dose hos pas.som veier > 80kg.(70mg) og ved samtidig behandling med visse interagerende legemidler.Dosejustering ved moderat nedsatt leverfunksjon.(35mg) Interaksjon med tacrolimus
<b>Amphotericin B</b> I.v legemiddelform	Doseøkning til fulldose etter 1-2 døgn	0,6-1mg/kg x 1	Infusjonsrelaterte bivirkninger. Nyretoksisitet. Bør ikke gis samtidig med andre nefrotoksiske legemidler. Kontroll av serum kreatinin og elektrolytter.
<b>AmBisome</b> I.v legemiddelform	Ingen	3-5mg/kg x 1	Mindre infusjonsrelaterte bivirkninger og lavere nyretoksisitet enn amfotericin B.

## **Komplikasjoner og prognose**

Mortalitet ved invasiv aspergillose avhenger av lokalisasjon og av pasientens underliggende sykdom. Generelt er det oppgitt en mortalitet på 50-60% ved spredning til CNS nærmere 90-100 %. Spesielt dårlig prognose har man sett hos benmargstransplanterte, lever transplanterte og pasienter med AIDS. Ubehandlet har tilstanden en dødelighet på tilnærmet 100 %. Når det gjelder lokalisasjon vurderes obstruktiv aspergillus tracheobronkitt og pseudomembranøs aspergillus tracheobronkitt som svært vanskelig å behandle spesielt hos respirator pasienter (40). Invasiv aspergillus sinusitt, sett blant annet hos AIDS- pasienter er assosiert med høy mortalitet. Likeledes er aspergillus endokarditt, selv ved kombinert medisinsk og kirurgisk behandling beheftet med en mortalitetsrate nær 100 % (81). Tidlig diagnostisering av tilstanden med tidlig behandlingsstart er av avgjørende betydning for å bedre prognosen. Lite er skrevet om sekveler hos overlevende av invasiv aspergillose. Dette skyldes nok delvis den lave overlevelsesraten, og at infeksjonen i seg selv er relativt sjelden forekommende. Fra case- reports er det rapportert om nevrologiske utfall svarende til abscesser ved spredning til CNS, mykotiske aneurismer med subarachnoidal blødninger og infarkt. Dessuten epileptiske anfall som responderer på antiepileptika. Etter pulmonal aspergillose er det sett redusert lungefunksjon. Pasienter som fullfører antimykotisk behandling er disponerte for et tilbakefall av aspergillose dersom det igjen oppstår neutropeni. Dette tror man skyldes en reaktivering av en latent subklinisk infeksjon som ikke er blitt fullstendig eradikert. Dette kan være sekundært til organismens angioinvasive evner eller pga manglende sterilisering på grunn av dårlig medikament penetrasjon. Faktorer som påvirker risikoen for tilbakefall inkluderer hvilke organer som er rammet, partiell respons på forrige behandlingsrunde, systemiske glukokortikoider, manglende remisjon av underliggende hematologisk malignitet, varighet av neutropeni, høye doser cytarabin, antall antibiotika, og hematopoietisk stamcelle transplantasjon. Det anbefales å re- initiere antimykotisk behandling med voriconazole ved oppstart av kjemoterapi.

## **Konklusjon**

Vi utsettes så og si daglig for aspergillus, men hos immunkompetente utvikles meget sjelden sykdom. På UUS har man imidlertid sett eksempler på at, i utgangspunktet immunkompetente pasienter har utviklet aspergillose med dødelig utfall. Problemet i denne pasientgruppen er at man ikke tidlig nok mistenker aspergillose og at man ved oppvekst tolker dette som forurensning/kolonisering. De diagnostiske virkemidlene er ikke optimale, og gullstandarden med lungebiopsi lar seg ofte ikke gjennomføre hos en kritisk syk pasient. Det ser ut til at tidlig start av behandling er av stor betydning for utfallet for pasienten, problemet er bare med hva. Med dagens retningslinjer er invasiv aspergillose fremdeles en svært alvorlig infeksjon med høy dødelighet, og man leter derfor etter nye muligheter blant annet kombinasjonsbehandling. Foreløpig foreligger det ingen store studier, men resultater fra case-reports kan tyde på at man ved kombinasjonsbehandling ser en mulighet til å redusere dødeligheten.

## **Ordforklaringer**

**Conidia-** soppsporer.

**Hyfer-** spirende spore. Tynne tråder som danner et forgrenet nettverk. Hyfene består av soppceller som henger sammen i en tråd.

**Gliotoxin-** sulfur inneholdende mykotoxin som har immunsupprimerende egenskaper.

**Fagocytose-** spesiell form for endocytose der materialet som cellen tar opp utgjøres av en større partikkel for eksempel en bakterie.

**HLA-DR-** Human Leucocytt Antigen, tilhører MHC II- gruppen. Finnes på B- celler, monocytter, dendrittceller, T- celler og på andre celler som er aktivert av interferon gamma. HLA II- gruppen presenterer fremmed antigen for T- hjelpecellen.

**Polymorfisme-** normal genetisk variasjon, tilstedeværelsen av to eller flere genvarianter.

**Sensitivitet-** prøvens evne til å oppdage tilstanden prøven tester for.

**Spesifisitet-** sannsynligheten for negativ test dersom vedkommende ikke har tilstanden det testes for.

**Myalgi-** smerter i muskler.

**Dysdiadokokinesi-** manglende evne til å utføre raske alternerende bevegelser. Resultat av lesjoner i posteriore deler av cerebellum(lillehjernen)

**Mb Behcet-** Vaskulitt som affiserer multiple organer. Hovedkjennetegn, som så og si rammer alle, er smertefulle orale after.

**HSV-** Herpes Simplex Virus.

**CK-** Creatinin Kinase, markør for hjerteinfarkt, rhabdomyolyse, muskeldystrofi med mer.

**TnT-** Troponin T, markør for hjerteinfarkt

**CKMB-** Creatinin Kinase isoenzym, finnes spesielt i hjertemuskulatur. Markør for hjerteinfarkt.

**PCR-** Polymerase Chain Reaction. Metode for å amplifisere(lage mange kopier av) en bestemt DNA sekvens uten bruk av levende organismer.

**BAL-** Bronchoalveolar Lavage. Diagnostisk verktøy for å påvise lungesykdom, utføres ved hjelp av et bronkoskop.

**ELISA-** Enzym- linked Immunsorbent Assay, biokjemisk teknikk som brukes for å påvise antistoff eller antigen.

**In-vitro-** eksperiment utført i prøveglass, ikke hele levende organsimer.

**In-vivo-** eksperiment utført på hele levende organsimer.

**Ergosterol-** viktigste sterol i soppens cytoplasma membran.

**CYP450-** en superfamilie av enzymer som i de fleste tilfeller katalyserer oksidasjon av organiske substanser.

**MIC-** Minimum Inhibitory Concentration.

**EORTC/MSG-** European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the national Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group.

**IFD-** Invasive fungal disease

**IA-** invasive aspergillosis

**IPA-** Invasive pulmonary aspergillosis

**HAART-** Highly Active AntiRetroviral Treatment.

**Salvage therapy-** medikamentell behandling igangsatt etter behandlingssvikt med førstelinje behandling.

Evntl. behandling gitt til pasienter som ikke responderer på, eller som ikke tolererer andre tilgjengelige behandlingsmuligheter for en gitt tilstand. I denne pasientgruppen er prognosen ofte dårlig.

**Paradoksalt effekt/Eagle effekt-** når medisinsk behandling, vanligvis medikamentell har den motsatte effekten av det man normalt ville ha forventet.

**HSP90-** Heat shock protein. Spiller en nøkkelrolle i å regulere fysiologien til celler som er utsatt for stress. HSP fremmer skifte av fenotyper som igjen fremmer overlevelse under stress, inkludert medikament eksponering.

**Calcineurin-** kalsium bindende protein som påvirker calmodulin, er blant annet viktig for proliferasjon av T- celler.

### **Invasiv Aspergillose- Oppsummering**

Definisjon	Infeksjon forårsaket av muggsoppen Aspergillus. Hyppigst forekommende er Aspergillus Fumigatus. Vi utsettes daglig for conidia.
Disposisjon	Immunsuppresjon, massiv eksponering
Klinikk	Affiserer oftest lunge, men ses også i CNS, lever, hjerte med mer.
Diagnose	Klinikk med symptomer forenelig med pneumoni, men som ikke responderer på behandling, CT thorax, lungebiopsi, dyrkning, PCR av BAL og biopsimateriale
Behandling	Voriconazole(VFEND), ev. AmBisome el. Caspofungin.(Cancidas) Kombinasjonsbehandling under utprøvning.
Komplikasjoner	Nevrologiske utfall og symptomer svarende til hjernelesjoner, nedsatt lungefunksjon, organ infarkt grunnet manglende blodtilførsel, tilbakefall av tilstand etter behandling.
Prognose	Varierer med pasientens bakenforliggende sykdom. Ved pulmonal aspergillose har overlevelse ligget på 50 %, dersom CNS er affisert er mortaliteten rapportert å ligge opp mot 90 %.



## **Kildehenvisning**

1. Groll AH, Shah PM, Menzel C., Schneider M., Nuebling J. Huebner K.  
Trends in the Postmortem Epidemiology of Invasive Fungal Infections at a University Hospital  
Journal of Infection 1996;33: 23-32
2. Anaissie E.J., Stratton S.L, Dignani M.C., Summerbell R.C., Rex J.H., Monsom T.P. et al  
Pathogenic Aspergillus Species Recovered from a Hospital Water System: A 3-Year Prospective Study.  
Clinical Infectious Diseases 2002; 34: 780-789
3. Humphreys H., Johnson E.M, Warnock D.W. Willatts S.M., Winter R.J., Speller D.C.E  
An outbreak of aspergillus in a general ITU  
Journal of Hospital Infection 1991; 18:167-177
4. Nataloni S., Gabanelli V., Rossi R., Donati A., Pantanetti S., Pelaia P.  
Successful early voriconazole treatment of Aspergillus in two non immunocompromised patients in Intensive Care Unit.  
Minerva Anestesiologica 2007; 73:371-5
5. Latge J.P  
Aspergillus fumigatus and Aspergillosis  
Clinical Microbiology Reviews 1999; 12:310-350
6. Chignard M., Balloy V., Sallenave JM., Si- Tahar M.  
Role of Toll-like receptors in lung innate defence against invasive aspergillosis. Distinct impact in immunocompetent and immunocompromised hosts.  
Clinical Immunology 2007; 124: 238-243
7. Sainz J., Perez E., Hassan L., Moratalla A., Romero A., Collado M.D. et al  
Variable Number of Tandem repeats of TNF- receptor type- 2 promoter as genetic marker of susceptibility to develop invasive pulmonary aspergillosis  
Human Immunology 2007; 68: 41-50
8. Sainz J., Perez E., Gomez SL., Jurado M.  
IL-1 gene cluster polymorphisms and its haplotypes may predict the risk to develop invasive pulmonary aspergillosis and modulate C- Reactive Protein level.  
J.Clin Immunology 2008; 28: 473-485
9. Sainz J., Hassan L., Perez E., Romero A., Moratalla A., Lopez- Fernandez E. et al  
Interleukin- 10 promoter polymorphisms as risk factor to develop invasive pulmonary aspergillosis  
Immunology letters 2007; 104: 76-82
10. Kim D.G., Hong S. C., Kim H.J., Chi J.G., Han M.H., Choi K.S et al  
Cerebral Aspergillosis in Immunologically Competent Patients  
Surg Neurol 1993; 40: 326-31

11. Blum J., Reed J.C, Pizzo S. V., Thompson W.M.  
Miliary Aspergillosis Associated with Alcoholism  
Am J.Roentgenol 1978; 131: 707-709
- 12.Clancy C.J. and Nguyen M.H.  
Acute Community- Acquired Pneumonia due to Aspergillus in presumably Immunocompetent Hosts  
Chest 1998; 114: 629-634
13. Gubler C., Wilde S.M., Imhof A., Schneemann M., Muellhaupt B.  
Disseminated Invasive Aspergillosis with cerebral involvement successfully treated with caspofungin and voriconazole  
Infection 2007; 35: 364-366
14. Rello J., Esandi M.E., Mariscal D., Gallego M., Domingo C., Valles J.  
Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease  
Clinical Infectious Diseases 1998 ; 26: 1473-75
15. Bulpa P., Dive A. and Sibille Y  
Review: Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.  
European Respiratory Journal 30: 782-800
16. Li D., Chang L., Ding X., Tao R., Zhang Y.X., Wang J.F.  
Hospital acquired invasive pulmonary aspergillosis in patients with hepatic failure  
BMC Gastroenterology 2008; 8: 32-
17. Meersseman W., Vandecasteele S.J., Wilmer A., Verbeken E., Peetermans W.E, Wijngaerden E.v.  
Invasive Aspergillosis in critically ill patients without malignancy.  
Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 621-625
18. Meersseman W., Wijngaerden E.v.  
Invasive aspergillosis in the ICU: an emerging disease?  
Intensive Care Med 2007; 33: 1679-1681
19. Meersseman W., Lagrou K., Maertens J. and Wijngaerden E.v.  
Review: Invasive Aspergillosis in the intensive Care Unit  
Clinical Infectious Diseases 2007; 45: 205-216
20. Vandewoude KH., Blot SI, Benoit D., Colardyn F., Vogelaers D.  
Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality an excesses in length of ICU stay and ventilator dependence.  
Journal of Hospital Infection 2004; 56; 264-276
21. Trof R.J., Beishuizen A., Debets- Ossenkopp Y.J., Girbes A.R.J., Groeneveld A.B.J.  
Management of invasive aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients.  
Intensive Care Med 2007;33: 1694-1703

22. Vandewoude K.H., Blot S.I., Depuydt P., Benoit D., Temmerman W., Colardyn F. et al  
Clinical relevance of aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients  
Crit. Care 2006; 10; R31
23. Helsebiblioteket: Terapianbefalinger ved sepsis/septisk sjokk  
Läkemedelverket i Sverige i samarbeid med Statens legemiddelverk  
2003.  
Tilgang fra: [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no)
24. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R. et al  
Surviving Sepsis Campaign; International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008  
Crit.Care Med.2008;36:296-327
25. Riediger C, Sauer P., Matevossian E., Mueller M.W., Buechler P., Friess H.  
Review article: Herpes Simplex virus sepsis and acute liver failure.  
Clin Transplant 2009;23: 37-41
26. Chatni SS., Sooraj V., Pande G., Sadasivan S., Narayanan V.A., Balakrishnan V.  
Fulminant hepatic failure for Herpes Simplex Virus  
J. Indian Med assoc. 2008; 106: 42-44
27. Lionakis MS, Kontoyiannis D  
Glucocorticoids and invasive fungal infections  
The Lancet 2003;362:1828-38
28. Hartemink KJ., Paul M.A., Spijkstra J.J., Girbes A.R.J., Polderman K.H.  
Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis  
Intensive Care Med 2003; 29: 2068-71
29. Garnacho- Montero J. Amaya-Villar R., Ortiz- Leyba C., Leon C., Alvarez-Lerma F., Nolla- Salas J. et al  
Isolation of Aspergillus spp. From the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome.  
Critical Care 2005, 9: R191-R199
30. Hope W.W., Walsh T.J., Denning D.W.  
Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis  
Lancet Infect Dis 2005; 5: 609-22
31. Helsebiblioteket: Behandling og profylakse av invasive soppinfeksjoner  
Abrahamsen T.G., Frøland S., Sandven P., Berge M.  
Statens legemiddelverk 2005
32. Sugar A. Clinical features and diagnosis of invasive aspergillosis.  
In UpToDate Basow, DS (Ed). UpToDate Waltham, MA, 2010  
Tilgang fra [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no) eller [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

33. Klingspor L., Loeffler J.  
Aspergillus PCR formidable challenges and progress  
Medical Mycology 2009; 47 (supplement1) 241-7
34. Pfeiffer C.D, Fine J.P. Safdar N.  
Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta- Analysis  
Clinical Infectious Diseases 2006; 42:1417-27
35. Mersseman W., Lagrou K., Maertens J., Wilmer A., Hermans G., Vanderschueren S. et al  
Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid  
A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients  
Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 27-34
36. Pauw B.D., Walsh T.J., Donnelly P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T. et al  
Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the EORTC/MSG Consensus group  
Clinical Infectious Disease 2008; 46: 1813-21
37. Greene R.E., Schlamm H.T., Oestmann J.W., Stark P., Durand C., Lortholary O. et al  
Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis:  
Clinical Significance of the Halosign  
Clinical Infectious Diseases 2007; 44: 373-9
38. Kang E-Y., Kim D.H., Woo O.H., Choi J-A., Oh Y.W., Kim C.H.  
Pulmonary Aspergillosis in Immunocompetent Hosts without Underlying Lesions of the  
Lung: Radiologic and Pathologic Findings  
AJR 2002; 178: 1395-99
39. Oh H-J., Kim H-R., Hwang K-E., Kim S-H., Ahn S-H., Yang S-H. et al  
Case of Pseudomembranous Necrotizing Tracheobronchial Aspergillosis in an  
Immunocompetent Host  
The Korean journal of internal medicine 2006; 21: 279-282
40. Tasci S., Glasmacher A., Lentini S., Tschubel K., Ewig S., Molitor E. et al.  
Pseudomembranous and obstructive Aspergillus tracheobronchitis-  
optimal diagnostic strategy and outcome.  
Mycoses 49: 37-42
41. Boots R.J., Paterson D.L., Allworth A.M., Faoagali J.L.  
Successful treatment of post- influenza pseudomembranous necrotising bronchial  
aspergillosis with liposomal amphotericin, inhaled amphotericin B, gamma interferon and  
GM- CSF  
Thorax 1995; 54: 1047-49
42. Miceli M.H., Maertens J., Buvé K., Graziutti M., Woods G., Rahman M. et al  
Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Cancer Patients With Pulmonary  
Aspergillosis Recovering From Neutropenia; Proof of Principle, Description, and Clinical and  
Research Implications.  
Cancer 2007; 110: 112-20

43. Steinbach W.J. and Stevens D.A.  
Review of newer Antifungal and Immunomodulatory Strategies for Invasive Aspergillosis  
Clinical Infectious Diseases 2007; 37 (Supplement 3) 157-87
44. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., Bennett J.E., Greene R.E., Oestmann J.W et al  
Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of Invasive Aspergillosis  
The New England Journal of Medicine 2002; 347: 409-15
45. Schwartz S., Thiel E.  
Cerebral aspergillosis. Tissue penetration is the key  
Medical Mycology 2009; 47:S387-S393
46. Jørgensen K.J., Goetzsche P.C., Johansen H.K.  
Review: Voriconazole versus Amphotericin in cancer patients with neutropenia  
Cochrane Database of Systematic reviews 2006, Issue 1, Art.No CD004707
47. Zonios D.I., and Bennett J.E  
Update on Azole Antifungals  
Semin Respir Crit Care Med 2008; 29: 198-210
48. Karthaus M.  
Leitliniengerechte Therapie der invasiven Aspergillosis  
Mycoses 2010; 53, 36-43
49. Hope W.W, Billaud E.M, Lestner J., Denning W.D.  
Therapeutic drug monitoring for triazoles  
Current Opinion in Infectious Diseases 2008; 21:580-586
50. Jansen J.P, Kern W.V., Cornely O.A., Karthaus M., Ruhnke M., Ullmann A.J., Resch A.  
Economic Evaluation of Voriconazole versus Conventional Amphotericin B in the treatment of Invasive Aspergillosis in Germany  
Value in health 2006;1:12-23
51. Wingard J.R, Herbrecht R., Mauskopf J., Schlamm H.T., Marciniak A., Roberts C.S.  
Resource use and cost of treatment with voriconazole or conventional amphotericin B for invasive aspergillosis  
Transplant Infectious Disease 2007;9:182-188
52. Falagas M.E., Ntziora F., Betsi G.I., Samonis G.  
Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials  
International Journal of Antimicrobial Agents 2007; 29: 136-143
53. Heinz W.J, Einsele H.  
Caspofungin for treatment of invasive aspergillus infections  
Mycoses 2008; 51 (Suppl 1): 47-57

54. Kauffman C.A., Carver P.L.  
Update on Echinocandin Antifungals  
Semin Respir Crit Care Med 2008; 29: 211-220
55. Chiller T., Farrokhsad K., Brummer E., Stevens D.A.  
The interaction of human monocytes, monocyte derived macrophages and polymorphonuclear neutrophils with Caspofungin, an echinocandin for antifungal activity against *Aspergillus Fumigatus*  
Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2001;39:99-103
56. Lamarin G.A., Lewis R.E., Chamilos G., May G.S., Safdar A., Walsh T.J.  
Caspofungin- Mediated B-glukan Unmasking and Enhancement of human Polymorphonuclear Neutrophil Activity against *Aspergillus* and non- *Aspergillus* hyphae.  
The Journal of infectious Diseases 2008;192:186-92
57. Herbrecht R., Maertens J., Baila L., Aoun M., Heinz W., Martino R. et al  
Caspofungin first- line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study.  
Bone Marrow Transplantation 2010; 45(7): 1227-33
58. Pound M.W, Townsend M.L. and Drew R.  
Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications.  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2010; 65: 1108-1118
59. Lewis R.E., Albert N.D., Kontoyannis D.  
Comparison of the dose- dependent activity and paradoxical effect of caspofungin and micafungin in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008;61:1140-1144
60. Wiederhold N.P., Kontoyannis D.P., Chi J., Prince R., Tam V.H., Lewis R.E.  
Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of invasive pulmonary aspergillosis: Evidence of concentration- dependent activity  
The Journal of Infectious Diseases
61. Marr K.A., Boeckh M., Carter R.A., Kim H.W., Corey L.  
Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis  
Clinical Infectious Diseases 2004; 39: 797- 802
62. Ostrosky- Zeichner L.,  
Review: Combination antifungal therapy: a critical review of evidence.  
Clin Microbiol Infect 2008; 14 (Suppl 4): 65-70
63. Singh N., and Pursell K.J.  
Combination therapeutic approaches for the management of invasive aspergillosis in organ transplant recipients  
Mycoses 2008; 51: 99-108

64. Panda N.K., Saravanan K. and Chakrabarti A.  
Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis;  
Can it replace high- risk surgery at the skull base?  
American Journal of Otolaryngology, Head and Neck Medicine and Surgery  
2008; 29: 24-30
  
65. Caillot D., Thiebaut A., Herbrecht R. Botton S.d., Pigneux A., Bernard F. et al  
Liposomal Amphotericin B in combination with Caspofungin for Invasive Aspergillosis in  
Patients with haematologic malignancies  
Cancer 2007; 110: 2740-46
  
66. Kontoylannis D.F., Hachem R., Lewis R.E., Rivero G.A., Torres H.A., Thornby J.et al  
Efficacy and Toxicity of Caspofungin in combination with liposomal Amphotericin B as  
Primary or Salvage Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients with hematologic  
Malignancies  
Cancer 2003; 98: 292-9
  
67. Damaj G., Ivanov V., Brigand B.L., D`incan E., Doglio M.F., Bilger K.et al  
Rapid improvement of disseminated aspergillosis with caspofungin/voriconazole in an adult  
leukemic patient  
Ann Hematol 2004; 83: 390-393
  
68. Meletiades J., Stergipoulou T., O`Shaughnessy E.M., Peter J., Walsh T.J.  
Concentration dependent Synergy and Antagonism within a triple Antifungal drug  
Combination against Aspergillus species; Analysis by a New Response Surface Model  
Antimicrobial agents and chemotherapy 2007; 54: 2053- 2064
  
69. Steinbach W.J., Stevens D.A., Denning D.W.  
Combination and sequential Antifungal therapy for Invasive Aspergillosis: Review of  
published In Vitro and In vivo Interactions and 6281 Clinical cases from 1966- 2001.  
Clinical Infectious Diseases 2003;37:188-224
  
70. Kontoyiannis D.P., Lewis R.E.  
Combination chemotherapy for invasive fungal infections: What laboratory and clinical  
studies tell us so far.  
Drug Resistance Updates 2003;6:257-269
  
71. Kirkpatrick W.R., Perea S., Coco B.J. and Patterson T.F.  
Efficacy of Caspofungin Alone or in Combination with Voriconazole in Guinea Pig Model of  
invasive Aspergillosis.  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2002;46:2564-2568
  
72. Petraitis V., Petraitiene R., Hope W.W., Meletiadis J., Mickiene D., Hughes J.E. et al  
Combination therapy in Treatment of Experimental Pulmonary Aspergillosis: In Vitro and In  
Vivo Correlations of the Concentration- and Dose- dependent Interaction between  
Anidulafungin and Voriconazole by Bliss Independence Drug Interaction Analysis  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009;53:2382-2391

73. Eiff M.v., Roos N., Schulten R., Hesse M., Zuehlendorf M., Van der Loo J.  
Pulmonary Aspergillosis: Early Diagnosis Improves Survival  
Respiration 1995;62:341-347
74. Caillot D., Casasnovas O., Bernard A., Couaillier J.F., Durand C., Cuisenier B. et al  
Improved Management of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Neutropenic patients using  
early Thoracic Computed Tomographic Scan and Surgery  
Journal of Clinical Oncology 1997;15:139-147
75. Dockrell DH.  
Salvage therapy for invasive aspergillosis  
Journal of Antimicrobial chemotherapy 2008; 61(Suppl 1) i41-i44
76. Kartsonis N.A., Saah A.J., Lipka C.J., Taylor A.F., Sable C.A  
Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin  
compassionate use study  
Journal of infection 2005; 50:196-205
77. Raad I.I., Hanna H.A., Boktour M., Jiang Y., Torres H.A., Afif C. et al  
Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis  
in patients with hematologic malignancies: posaconazole compared with high- dose  
lipidformulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin.  
Leukaemia 2008; 22: 496- 503
78. Oren I., Rowe J.M., Sprecher H., Tamir A., Benyamini N., Akria L. et al  
A prospective randomized trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal  
infections in patients with acute leukaemia and hematopoietic stem cell transplant recipients  
Bone Marrow Transplantation 2006; 38: 127-134
79. de Pauw B.E., Donnelly J.P.  
Prophylaxis and Aspergillosis- Has the Principle been Proven?  
The New England Journal of Medicine 2007; 356: 4
80. Rueping M.J.G.T, Vehreschild J.J. and Cornely O.A.  
Patients at high risk of invasive fungal infections: When and How to treat  
Drugs 2008; 68: 1941-1962
81. Sugar A. Treatment of invasive Aspergillosis. In UpToDate Basow, DS (Ed)  
UpToDate Waltham, MA, 2010  
Tilgang fra helsebiblioteket, [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no) eller [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
82. Segal B.H., Steinbach W.J.  
Combination antifungals: An update  
Expert Rev. Anti Infect. Therapy 2007;5:883-892
83. Steinbach W.J., Jeuvadi P.R., Fortwendel J.R and Rogg L.E.  
Newer combination antifungal therapies for invasive aspergillosis  
medical Mycology 2010, Epub 2010, July 7.



84. Kaneko Y., Ohno H, Imamura Y, Kohno S. and Miyazaki Y  
The effects of an Hsp90 Inhibitor on the Paradoxical Effect  
Jpn.J.Infect.Dis 2009;62:392-393

85. Stevens D.A., Clemons K.V. Liu M.  
Developing a vaccine against aspergillosis  
Medical Mycology Epub 2010, Jul 7

86. The Aspergillus Website.The Fungal Research Trust.  
Tilgang fra: [www.aspergillus.org.uk](http://www.aspergillus.org.uk)

## **Vedlegg 1/1**

# **Opprinnelige EORTC/MSG kriterier** offentliggjort i 2002

### **Proven invasive fungal infection**

#### **Deep tissue infection**

Molds- Histopathologic or cytopathologic examination showing hyphae from needle aspiration or biopsy specimen with evidence of associated tissue damage (either microscopally or unequivocally by imaging) or positive culture result for a sample obtained by sterile procedure from normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with infection, excluding urine and mucous membranes.

#### **Fungemia**

Molds- Blood culture that yields fungi, excluding *Aspergillus* species and *Penicillium* species other than *Penicillium marneffi*, accompanied by temporally related clinical signs and symptoms compatible with relevant organism.

### **Probable invasive fungal infection**

At least 1 host factor criterion, and 1 microbiological criterion, and 1 major (or 2 minor) clinical criteria from abnormal site consistent with infection.

### **Possible invasive infection**

At least 1 host factor criterion; and 1 microbiological OR 1 major (or 2 minor) clinical criteria from abnormal site consistent with infection.

#### **Hostfactors**

- Neutropenia (<500 neutrophils/ mm<sup>3</sup> for > 10 days)
- Persistent fever for >96h refractory to appropriate broad spectrum antibacterial treatment in high- risk patients.
- Body temperature either >38 or <36 and any of the following predisposing conditions; prolonged neutropenia (>10 days) in previous 60 days, recent or current use of significant immunosuppressive agents in previous 30 days, proven or probable invasive fungal infection during previous episode of neutropenia, or coexistence with symptomatic AIDS.
- Signs and symptoms indicating GVHD, particularly severe (grade > 2) or chronic extensive disease.
- Prolonged (> 3 weeks) use of corticosteroids in previous 60 days.

#### **Microbiological**

- positive result of culture for mold (including *Aspergillus*) from sputum or BAL fluid samples.
- Positive findings of cytologic/ direct microscopic evaluation for mold from sputum or BAL

fluid samples.

- Positive result of culture or findings of cytologic/ direct microscopic evaluation for mold from sinus aspirate specimen.
- Positive result for Aspergillus antigen in specimens of BAL fluid, CSF, or >2 blood samples.
- positive findings of cytologic or direct microscopic examination for fungal elements in sterile body fluid samples.

## **Clinical**

### **Lower respiratory tract infection**

Major- Any of the following new infiltrates on CT imaging: halo sign, air- crescent sign, or cavity within area of consolidation.

Minor- Symptoms of lower respiratory tract infection (cough, chest pain, hemoptysis, dyspnea); physical findings of pleural rub; any new infiltrate not fulfilling major criterion; pleural effusion.

### **Sinonasal infection**

Major- Suggestive radiological evidence of invasive infection in sinuses (i.e erosion of sinuswalls or extension of infection to neighboring structures, extensive skull base destruction)

Minor- Upper respiratory symptoms (e.g. nasal discharge, stuffiness), nose ulceration or eschar of nasal mucosa or epistaxis, periorbital swelling, maxillary tenderness; black necrotic lesions or perforation of hard palate.

### **CNS- infection**

Major- Radiological evidence suggesting CNS infection (e.g mastoiditis or other parameningeal foci, extradural empyema, intraparenchymal brain or spinal chord mass lesion).

Minor- Focal neurological symptoms and signs (including focal seizures, hemiparesis and cranial nerve palsies); mental changes, meningeal irritation findings, abnormalities in CSF biochemistry and cell count.

### **Disseminated fungal infection**

Papular or nodular skin lesions without any other explanation, intraocular findings suggestive of hematogenous fungal chorioretinitis or endophthalmitis.

# **Revised definitions of invasive fungal disease from EORTC/MSG**

**Påbegynt 2003, endelig versjon 2005.**

## **Criteria for proven invasive fungal disease except for endemic mycoses.**

Microscopic analysis: sterile material: Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage.

### **Culture**

Sterile material: Recovery of a mold or “black yeast” by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding BAL fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine.

Blood- Blood culture that yields a mold in the context of a compatible infectious disease process.

## **Criteria for probable invasive fungal disease except for endemic mycosis**

### **Host factor**

Recent history of neutropenia temporally related to the onset of the fungal disease.

Receipt of an allogeneic stem cell transplant.

Prolonged use of corticosteroids at a mean minimum dose of 0,3mg/kg/day of prednisone equivalent for >3 weeks.

Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- $\alpha$  blockers, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogues during the past 90 days.

Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)

**Comment:** For a patient with appropriate host factors and clinical evidence of pulmonary disease, BAL fluid that yields *Aspergillus*... would constitute mycological support and would allow the case to be classified as probable pulmonary IFD.

**Comment:** Host factors are not synonymous with risk factors but are characteristics by which individuals predisposed to acquire IFD can be recognized. Consequently, the presence of fever was removed as a host factor, and is non-specific for IFD.

## **Clinical criteria**

### **Lower respiratory tract fungal disease**

The presence of 1 of the following 3 signs on CT:

Dense, well- circumscribed lesions with or without a halo sign.

Air crescent sign

Cavity

### **Tracheobronchitis**

Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis.

### **Sinonasal infection**

Imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs:

Acute localized pain (including pain radiating to the eye)

Nasal ulcer with black eschar

Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit.

### **CNS infection**

1 of the following 2 signs:

Focal lesions on imaging

Meningeal enhancement on MRI or CT

**Comment:** The distinction between “minor” and “major” clinical criteria was abandoned in favour of more characteristic and objectively verifiable evidence, such as the finding on medical imaging that indicated a disease process consistent with IFD by use of a standardized glossary of definitions.

## **Mycological criteria**

### **Direct test** (cytology, direct microscopy, or culture)

Mold in sputum, BAL, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following;

Presence of fungal elements indicating a mold

Recovery by culture of a mold

### **Indirect tests** (detection of antigen or cell-wall constituents)

Aspergillosis

Galactomannan antigen detected in plasma, serum, BAL fluid, or CSF

Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses

B-D-glucan detected in serum

**Comment:** As with the original definitions, indirect tests were considered for inclusion only if they were validated and standardized. On the basis of recent studies, the Platelia Aspergillus galaktomannan EIA could be applied to CSF and bronchioalveolar lavage fluid, as well as plasma and serum. The B-D-glucan assay also was included as a marker for probable IFD because this test detects other species of fungi besides Aspergillus, and a commercial test for it has been approved by the FDA. By contrast, molecular methods of detecting fungi in clinical specimens, such as PCR, were not included in the definitions because there is as yet no standard, and none of the techniques has been clinically validated.

**Possible IFD-** The category of possible IFD was retained but was defined more strictly to include only those cases with appropriate host factors and with sufficient clinical evidence consistent with IFD but for which there was no mycological support.

### **Limitations of the revised definitions**

They apply to immunocompromised patients but not necessarily to critically ill patients in the ICU who, nonetheless, may develop possible or probable IFD. The group recognized this as an omission, but was unable to find a sufficient basis for identifying the appropriate host factors even though there may be mycological evidence, such as recovery of aspergillus from bronchial secretions or a positive B-D- glucan test result. The group therefore, concluded that the body of evidence supporting a diagnosis other than proven IFD is not sufficiently mature at present. The definitions are not a substitute for complete clinicopathologic descriptions and classifications of IFD, as have been published recently for aspergillosis. The failure to meet the criteria for IFD does not mean that there is no IFD, only that there is insufficient evidence to support the diagnosis.